

仮判定区分	決定判定区分		仮指導区分	決定指導区分
A	A	読影不能	再撮影	
B	B	異常所見を認めない	定期受診	
C	C	異常所見を認めるが精査不要		
d1	D1	活動性肺結核	比較読影	該当疾患に対する精査
d2	D2	活動性非結核・非肺癌呼吸器疾患		
d3	D3	精査を要する循環器疾患		
d4	D4	精査を要する縦隔・胸壁病変		
e1	E1	肺癌を否定できない		肺癌に対する精査
e2	E2	肺癌を強く疑う		

## 8.2 対照群

### 8.2.1 対照群に対する介入

対照群の全員に対し、初年度は胸部 X 線検査を、翌年度からは現行検診の受診勧奨（胸部 X 線検査）を行う。初年度の検査を現行検診で代替しても、あるいは別に設定しても、どちらでも良い。すなわち、初年度に胸部 X 線検査を現行検診とあわせて 2 回行っても良い。

## 9. 精検方法

### 9.1 精検施設の指定およびその条件

本研究においてはスクリーニングが研究の主体であり、精密検査や治療は「臨床」として行うことになっており、したがって精密検査の方法や治療方法も規定しない。しかしながら、胸部低線量 CT 検査で発見された陰影の精査方法はまだ十分に確立しているとは言えず、本邦のすべての施設で適切な対応が可能な状況ではない。胸部低線量 CT 検査で発見された陰影の精密検査や治療を、それらに精通していない医療機関で行うことは、受検者の不利益になる可能性がある。そのため、胸部低線量 CT 検査および現行検診（胸部 X 線検査）に精通し、この研究の目的と方法を理解し協力する施設をあらかじめ登録し、精密検査は原則として当該施設のいずれかに指定して行う。ただし、被験者が別の医療機関に受診したいという希望が強い場合には、充分説明を行ったうえで認容する。

同様の目的で、標準的な精密検査方法および治療法であると考えられる方法を、この章および次章に記載したが、受検者および患者の状態に合わせて改変する事はプロトコール違反には当たらない。ただし、可能な限り標準的方法を用いることが望ましい。

#### 9.1.1 高分解能 CT を撮影する検査機関の条件

- 適切な条件で高分解能 CT が撮影できること。
- 適切に読影できる放射線科医または呼吸器科医がいること。

#### 9.1.2 気管支鏡検査

##### 9.1.2.1 検査機関の条件

- 気管支鏡認定医か指導医が複数在籍する施設であること。
- 気管支鏡的に無所見の場合に、さらなる内視鏡的検索方法が導入出来ること。
- 呼吸器専門の細胞診指導医が在籍する施設が望ましい。あるいは細胞診へのフィードバックを含めて検討できる体制がある施設であること。
- 各科（細胞診、病理、内科、外科）合同の検討会等を定期的で開催し、施設内での精度管理がなされていることが最低条件である。

#### 9.1.2.2 検査施行医の条件

- 気管支鏡認定医あるいは指導医の資格を有するか、常時指導が受けられる体制にあること。
- 中心型肺癌の経験があることが望ましい（上皮内病変の診断が可能であること）。
- 細胞診あるいは組織診の知識があることが望ましい。

### 9.2 研究群（CT 群）の精査方法

#### 9.2.1 CT 画像からの要精検者（判定 E）に対して

- 陰影の性状・大きさを勘案し、精検不要・フォロー・気管支鏡検査・穿刺生検・胸腔鏡（開胸）生検のいずれかの方法を選択する。
- 選択にあたっては、日本 CT 検診学会肺癌診断基準部会などで定めたガイドラインを参考にすることが原則である。
- GGO を呈する肺癌の一部には年余に亘って増大しないようなものがあることは特に留意すべきことである。そのような肺癌および非悪性の病変に対する手術などの侵襲は、検診の明らかな不利益として考えられる。

### 9.3 経過観察

#### 9.3.1 CT 画像からの要精検者に対して

- 経過観察すべきかどうかおよびその間隔に関しては、日本 CT 検診学会肺癌診断基準部会などで定めたガイドラインを参考にすることが原則である。

### 9.4 対照群（X 線群）における精査方法・経過観察

#### 9.4.1 胸部 X 線検査からの要精検者に対して

- 要精検者（判定 E）に対して、必要と思われる検査および経過観察を行う。CT が必須というわけではない。

## 10. 治療方法

本研究においてはスクリーニングが研究の主体であり、精密検査や治療は「臨床」として行うことになっており、したがって精密検査の方法や治療方法も規定してはいない。しかしながら、低線量 CT による肺癌検診で発見された陰影の精査・治療方法はまだ十分に確立しているとは言えず、本邦のすべての施設で適切な対応が可能な状況ではない。低線量 CT 検診で発見された陰影の精密検査や治療を、それらに精通していない医療機関で行うことは、受検者の不利益になる可

能性がある。そのため、低線量 CT 検診および現行検診（胸部 X 線検査）に精通し、この研究の目的と方法を理解し協力する施設をあらかじめ登録し、精密検査は原則として当該施設のいずれかに指定して行う。ただし、被験者が別の医療機関に受診したいという希望が強い場合には、充分説明を行ったうえで認容する。標準的な精密検査方法および治療法であると考えられる方法を記載したが、受検者および患者の状態に合わせて改変する事はプロトコール違反には当たらない。ただし、可能な限り標準的方法を用いることが望ましい。

治療法には以下のようなものがあるが、患者の病態・全身状態・希望などにより、最も適切と思われる方法を患者と相談の上選択し施行する。

- 標準手術（開胸・VATS）
- 縮小手術（開胸・VATS）
- 気管支内視鏡的治療（PDT・腔内照射など）
- 化学療法
- 放射線療法
- 分子標的治療
- その他

## 1 1. 精度管理

各スクリーニング法ごとに以下のような精度管理指標を用い、精度管理を行う。また、本研究で直接行われたスクリーニング（CT 群の 1, 6 年目の CT、X 線群の 1 年目の胸部 X 線検査）の際に撮影されたフィルム（あるいは画像データ）はすべて研究終了後も保管することとする。撮影精度管理委員会により、主に撮影条件に関して、各施設の評価を行う。また、発見肺癌に関しては、必要に応じて病理組織のレビューを行う。

### 11.1 胸部低線量 CT 検査

#### 11.1.1 研究開始前の撮影基準・診断基準の標準化

各地区での撮影条件を検討し、画像の質の安定を図る。

読影医は登録制とし、胸部低線量 CT 検査の読影に習熟したものに限ることとする。

サンプル CT 画像データベースを作成・配布し、診断基準の標準化を図る。

#### 11.1.2 研究開始後の精度管理

独立した二重読影を実施する。読影医の判断が異なる場合に合議制にするか、どちらかの判定を優先するかは各施設の基準にゆだねる。ただし、各読影医の所見を記録し、診断医ごとの要精検率を定期的にモニタリングし、著しく不合理な場合にはその妥当性を検証する。二重読影に必要な熟達した読影医 2 名を確保できない施設においては、撮影されたフィルム（あるいは画像データ）を読影が可能な施設へ送付し、読影を行うこととする。施設間の撮影条件の差異が問題となる場合には、放射線技師対象の連絡会・勉強会の開催を検討する。

### 11.2 胸部 X 線検査

各施設の撮影フィルムに関しては、撮影および出力条件を検討し、画像の質の安定を図る。読影

医は胸部X線検査の読影（特に肺がん診断）に熟達した2名を確保する。

（一施設で読影医2名が確保できない場合は、他施設との共同読影も可とする。）

## 12. 追跡方法

### 12.1 追跡方法の実際

追跡は、対象者（またはその関係者）へ直接連絡することにより行う。

まず郵送により、前回受診以降の胸部X線検査および胸部CT検査（低線量でないものも含む）の受診状況・疾病罹患の状況、喫煙状況の変化、連絡先の変更（本人およびその関係者）を確認する。未受診者（返信のないものを含む）に対しては、必要に応じて電話で連絡をとり、未受診の理由に加えて上記の内容を確認する。

対象者（またはその関係者）へ直接連絡が不可能となった場合は、住民票照会、死亡小票閲覧、地域がん登録との照合などを試みる。ただしそれぞれ所要の手続き、許可の取得などに留意する。

### 12.2 肺がん死亡、検診外発見肺がんの確認

追跡により対象者の死亡が確認された場合、医療機関に対し死亡時の医療情報を問い合わせる。肺がんによる死亡か否かの評価が困難な場合、追跡調査委員会において検討し、肺がん死亡かどうかを判断する。

住民票照会または死亡小票閲覧により死亡が確認された場合も、上記と同様の作業を試みる。追跡により、対象者の検診発見以外の肺がん罹患（検診外発見肺がん）が疑われた場合も、上記と同様の作業を試みる。

## 13. データ管理・モニタリング

データ管理のために以下のデータセンターを設置する。基本的には、中央データセンターがデータ管理を主に担当し、その指示のもとで施設データセンターが詳細を詰める。

### 中央データセンター

- 研究参加者の問い合わせ窓口と募集を行う。
- 研究参加者の無作為割付を行う。
- 研究参加者の割付結果を連絡する。
- 施設データセンターと協力して研究対象者に連絡を取り、受診勧奨と検診日程の調整を行う。
- データベースを管理する。
- 割付状況、不適格例などに関するモニタリングレポート（おおむね年2回）を作成し、効果安全性評価委員会に対して報告する。
- 施設データセンターの訪問監査を必要時に行う。

### 施設データセンター（ローカルデータセンター、地域データセンター）

- 参加候補者の受付を行う。

- 参加候補者の適格条件を確認し、研究参加の同意をとる。
- 中央データセンターと協力して、研究対象者に連絡を取り、検診日程の調整を行う。
- 検診の実施と受検者への結果通知を行う。
- 要精検者の精検実施についての情報を収集する。
- 精度管理を行う。
- 追跡により判明した疾病、死亡についての医療情報を調査する。
- 上記の結果を中央データセンターのデータベースに反映する。

## 14. 予想される有害事象

本研究のスクリーニングにおける最も重要な有害事象は、X線被曝である。しかし現時点で胸部低線量CT検査および胸部X線検査程度の弱い医療被曝に関してのリスクを証明した疫学的研究はほとんどなく、通常の放射線管理で用いられている値を用いた場合のリスク・ベネフィット分析において、本研究で用いられる胸部低線量CT検査では50才以上においてはベネフィットがリスクを上回ることが報告されている<sup>31)</sup>。

精密検査や治療に関しては、基本的には当研究の範囲外であり、このプロトコルでは方法は規定せず、「標準的な精査・治療方法」の紹介として述べているという位置付けである。精密検査・治療は「臨床」として各施設が行うということになるので、精密検査・治療における有害事象には本研究は原則として関与しない(16.6.3 参照)。参考までに、精密検査での有害事象に関しては、以下のように報告されている。

### 1. 気管支鏡検査

我が国での気管支鏡検査に伴う偶発症の発症率は全国調査により0.49%~1.3%と報告されている<sup>32-34)</sup>。その内容は出血、気胸、呼吸不全、循環不全、キシロカイン中毒、肺炎などである。また死亡例の頻度は治療目的も含めると0.000065%~0.012%と報告されているが、頻度の高いものはびまん性肺疾患に対する検査とされている。

### 2. 経皮的肺生検

経皮的肺生検法には、X線透視下、エコーガイド下、CTガイド下などの方法があるが、これらの偶発症に関する大規模調査の報告はない。自施設だけの検討例に関してみると、最も多いのは気胸で1.1~42.6%と報告されている<sup>35-40)</sup>。このうち脱気を必要とするような高度な気胸は0.2~21%とされている。また肺内出血、血痰はそれぞれ4.2~21.0%、1.3~5.6%とされている。少数例の解析では播種の例は報告されていないが、1000例を越える解析では0.06%程度に播種が報告されている<sup>35,37)</sup>。肺生検に起因する死亡の頻度は報告されていないが、まれに空気塞栓による死亡例が報告されている。

### 3. 胸腔鏡

胸腔鏡検査に伴う偶発症は3.6~10%と報告されている<sup>41-43)</sup>。最多は術後の空気漏れであり出血や感染は0.25~1.9%とされている。死亡については0.3%というInderbitziらの報告<sup>39)</sup>がある

が、術後1ヶ月以内の死亡についての報告であり、必ずしも胸腔鏡に伴う死亡ではない。他の報告では死亡例は報告されていない。

## 15. 解析と発表

### 15.1 精度（感度・特異度）の解析

全研究参加者に関して、肺がん罹患および死亡の調査を行い、肺がん診断日を確定する。その診断日より以前に検診が行われていた場合に、診断日から直近の検診日までの期間を算定する。肺がん診断日より以前12か月まではがんが存在していたと仮定し<sup>4)</sup>、検診ががん疑いと正しく判定できたかどうか（スクリーニングの精度）、および検診でがんを発見できたかどうか（検診システムの精度）を算出する。さらに、診断日より遡る期間を変えて検討を加える。

### 15.2 死亡率減少効果に関する解析

#### 15.2.1 中間解析・中間評価

この研究においては、CT群の肺癌罹患率が研究開始直後にかなり上昇することが見込まれ、それに伴う死因誤分類の影響などにより一過性にCT群の肺癌死亡率がむしろ高くなる可能性がある。また、低線量CTによる肺がん検診に死亡率減少効果が見込まれるとしても、これまでの研究結果から、効果は研究の半ばを過ぎた後でしか認められないだろうと推定される。したがって、中間解析を行うことはむしろ有益ではないと思われることから、中間解析は実施しない。ただし、両群を合わせて解析する中間評価は禁止せず、安全性の観点で必要と考えられる状況では行ってよいこととする。

#### 15.2.2 最終解析

研究期間終了後、すべての参加者のデータが固定された後、最終解析を実施する。解析は割付けられた群ごと、すなわち「Intention to screen 解析」を原則とする。

肺がん死亡に関しては、調整因子である年齢、喫煙状況、施設で調整した多変量解析を用いて低線量CT検診の効果の検定および推定を行う。また、Kaplan-Meier法により生存曲線の比較を行う。

### 15.3 その他の解析

精度の解析、死亡率減少効果に関する解析の他に、QOL変化に関する解析や、画像の変化に関する解析、研究の問題点に関する解析など、派生する解析を随時行っていく。

### 15.4 発表

発表に際しては、個人情報保護に留意する。

精度の解析、死亡率減少効果に関する解析、QOL変化に関する解析などは、すべて解析自体が膨大な作業になるので、その作業をその時期に実際に行った研究者を中心に発表の予定を立てる。論文発表はそれぞれ英文で行う。学会発表はいずれも複数回になることが予想されるので、研究代表者と登録者数の多い施設の研究者数名で合議して予定を立てる。学会発表レベルでは、全体

での進捗状況、無作為化の状況、後に述べるように、発見率、発見病期、発見例の解析なども行っていくことができる。それらはメインの解析以外に行うことになるが、その発表に関しても、回り持ちで行えるような予定を立てる。

その他に、地区ごとのデータを用いて各地区ごとに発表していくことを奨励する。その際に、エンドポイントに大きく関与する「死亡率」「検診外死亡例解析」「感度・特異度」「生存率」に関しては発表を控えていただく。「発見率」「発見病期」「発見例の解析」「検診 RCT 実施における問題点や改善方法」などに関しては、本研究の目的である「死亡率減少効果」と直接関係がないので、発表していただくことに問題はない。

## 16. 倫理的事項

### 16.1 受検者の保護

本研究に関係するすべての研究者はヘルシンキ宣言に従って実施する。また、研究の実施にあたっては、「臨床研究に関する倫理指針」に則って実施する。

### 16.2 インフォームドコンセント取得

本研究の開始にあたっては、対象となる受検者に対し、研究の内容等「6. インフォームドコンセント」の項に示す説明事項について十分説明した上で、本研究への参加について、自由意思による同意を文書で得る。

### 16.3 プライバシーの保護と患者の識別

この研究は、いわゆる多施設共同研究ではなく、各地域の研究施設と緊密な連携を取りつつも、中央の登録センターで一元的に情報を管理する研究である。したがって、登録受検者の情報保護には格別の注意を払い、情報管理担当者以外にはデータベースにアクセスすることができない体制を取る。また、インターネットを介した情報漏洩を防ぐために、データベース用コンピュータをハード的にインターネットに繋がず、情報の漏洩を防ぐものとする。

### 16.4 プロトコール

#### 16.4.1 プロトコールの遵守

本研究に参加する研究者は、受検者の安全と人権を損なわない限りにおいて本研究実施計画書を遵守する。

#### 16.4.2 プロトコール違反時の対応

何らかの検診提供者側のミスによりプロトコール違反となった場合（予定された線量や種別以外の検診が行われるなど）には、受検者の安全を第一として対応を行い、可及的迅速に受検者に状況を正確に伝えると共に必要な措置を行う。また、必要に応じて効果安全性評価委員会に報告を行う。受検者の意志によりプロトコール違反がなされた場合（割付結果を聞いた後に当該検診を受検せずに帰宅するなど）にはやむを得ない。いずれの場合においても、受検者が割付結果を聞いた時点で本無作為化比較試験に参加となる。試験参加者に対しては、研究からの脱退および追

跡拒否に関する明確な本人の意思表示がない限り、プロトコール違反の有無にかかわらず同様に追跡・検診を提供し、解析においても除外しないことを原則とする。

## 16.5 施設の倫理審査委員会(機関審査委員会：IRB)の承認

本研究の実施に際しては、本研究実施計画書および受検者への説明文書が、本研究の主任研究員の所属施設のIRBで承認されなければならない。各検診センターにIRBがある場合には、施設ごとのIRBの承認を得ることが望ましいが、ない場合には主任研究員の所属施設のIRBの承認で代替する。

## 16.6 健康被害について

### 16.6.1 検診に伴う健康被害と費用負担

本研究および並行して行われる可能性のある付随研究において受検者に健康被害が起きた場合、すなわち「CT撮影時に転倒して骨折した」「採血時に神経損傷が起きた」などの場合には、直ちに適切な処置・治療を行う。このような検診に伴う健康上の被害については、最善の医療を提供できるように努力するが、費用負担は健康保険制度の中で行い、研究費から独自の経済的な補償はせず、参加者への説明文書にもその旨明記する。精密検査および治療における健康被害に関しては、16.6.3で述べる。

### 16.6.2 検診に伴う健康被害が生じた場合の対応

上記に挙げたような「検診に伴う健康上の被害」が生じた場合には、各地域の検診センターは直ちに適切な処置・治療を行い、最善の医療を提供できるように努力する。同時に、主任研究者および中央データセンターに被害の状況(被害が生じた参加者名、被害の実態、回復の見込み、など)を、被害が生じたことを知ってから48時間以内にFAXまたは電話で通知する。

主任研究者および中央データセンターは、健康被害が中等度以上のもの(軽微なものでない)場合には、効果安全性評価委員会に報告し、試験の継続の可否を含めて判断を仰ぐ。健康被害が重篤なもの(死亡の危険があるようなもの)である場合には、主任研究者の所属施設長(金沢医科大学学長)および厚生労働省にも報告する。

### 16.6.3 検診後の精密検査や治療時に生じた健康被害

検診で異常が発見された後の精密検査や治療に関しては、各受検者の状態や陰影の状況によりさまざまなので、本プロトコール上では「臨床」として行うことになっており、したがって、どのように行うべきかも明確に規定していない。そのため、精密検査や治療時に生じた健康被害に関しては、「臨床の場面で生じた健康被害」という位置付けであり、本研究としてリアルタイムで情報を収集することはない。ただし、予後調査の過程で判明した情報は後日解析する。

## 16.7 新しいエビデンスが報告された場合の対応について



本研究の継続の可否に関与するような新しいエビデンスが報告された場合には、主任研究者は効果安全性評価委員会に報告し、その判断を仰ぐ。

## 16.8 プロトコールの内容変更について

臨床研究審査委員会承認後のプロトコール内容の変更を改正・改訂の2種類に分けて取り扱う。

### (1) 改正 (Amendment)

研究に参加する受検者の危険 (risk) を増大させる可能性のある、もしくは研究の primary endpoint に関連するプロトコールの大幅な変更。施設の倫理委員会の審査承認を要する。

### (2) 改訂 (Revision)

研究に参加する受検者の危険を増大させる可能性がなく、かつ研究の primary endpoint にも関連しないプロトコールの部分的変更。

## 17. 研究組織

研究組織を以下のものとする。

主任研究者	金沢医科大学教授 佐川元保
運営委員会	佐川元保、江口研二、中山富雄、西井研治、佐藤雅美、田中洋史ほか
中央データセンター	祖父江友孝、佐川元保、田中 良、ほか
検診センター	岡山県健康づくり財団、石川県成人病予防センター、ほか
追跡調査委員会	中山富雄、西井研治、桶谷 薫、細井 牧、高橋里美、ほか
精度管理委員会	小林 健、佐藤雅美、ほか
病理組織委員会	湊 宏、ほか
効果安全性評価委員会	鈴木隆一郎、伊藤ゆり、土原一真、ほか
統計解析	佐藤俊哉、祖父江友孝、佐川元保、ほか

# 研究組織の構造

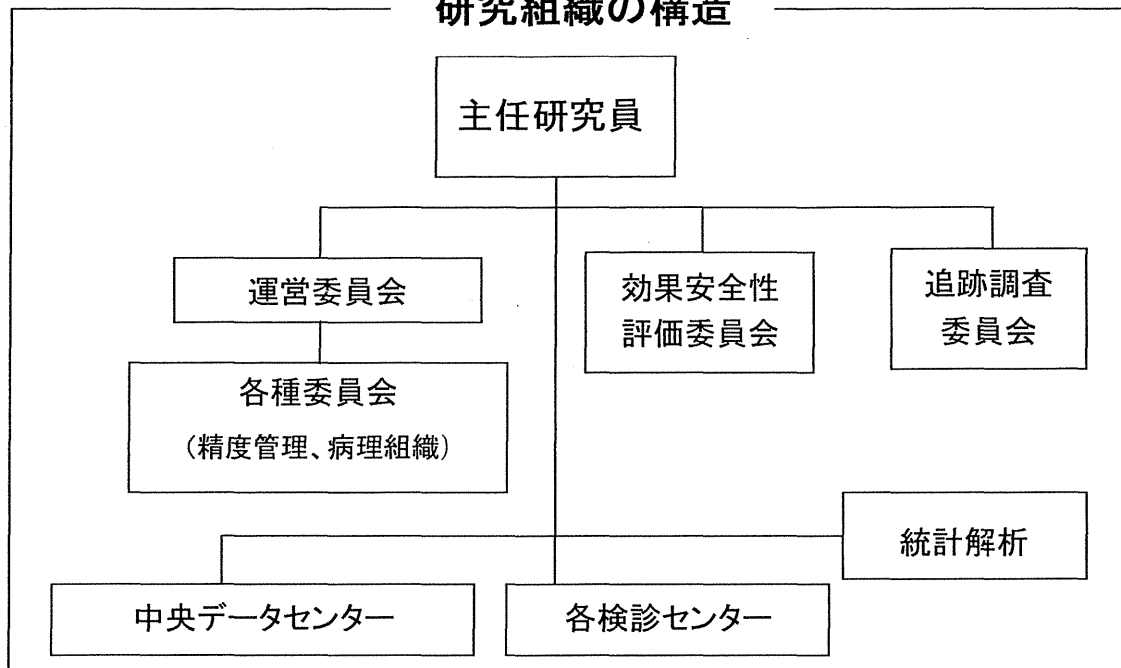


図15-1 研究組織の構造

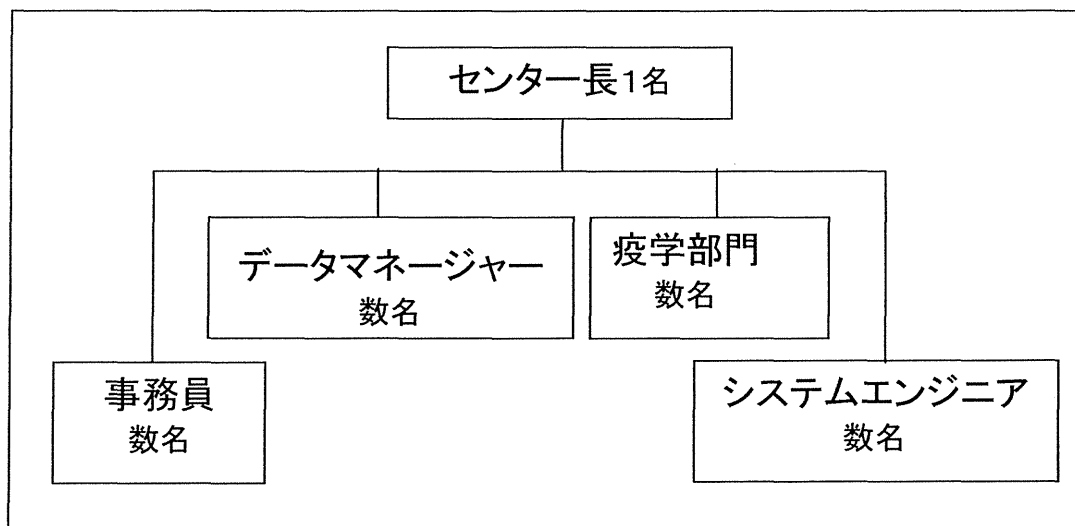


図15-2 中央データセンターの構造

## 18. 参考文献

1. 厚生統計協会編. 国民衛生の動向. 厚生統計協会, 東京, 2007.
2. 大島明、黒石哲生、田島和雄、編. がん・統計白書. 篠原出版新社, 東京, 2004.
3. US Department of Health and Human Services. Reducing the Health Consequences of Smoking: 25 Years of Progress: A report of the Surgeon General, Washington DC: Office on Smoking and Health, 1989; DHHS publication (CDC) 89-8411.
4. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observation on male British doctors. *Br Med J*, 1994; 309: 901-11.
5. Sobue, T., Suzuki, T., Fujimoto, I., et al. Lung cancer risk among exsmokers. *Jpn. J. Cancer Res.*, 82, 273-279 (1991).
6. Hirayama T. Life-style and mortality, a large-scale census-based cohort study in Japan. Basel: Karger, 1990.
7. Sobue, T., Suzuki, T., Fujimoto, I., et al. Case-control study for lung cancer and cigarette smoking in Osaka, Japan: Comparison with the results from Western Europe. *Jpn. J. Cancer Res.*, 85, 464-473 (1994).
8. Sobue T, Ajiki W, Tsukuma H, et al. Trends of lung cancer incidence by histologic type; A population-based study in Osaka, Japan. *Jpn J Cancer Res*, 1999;90:1-10.
9. US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. 2nd Ed. Williams & Wilkins, Baltimore, 1996.
10. Sobue T, Suzuki T, Naruke T, et al: A case-control study for evaluating lung cancer screening in Japan. *Int J Cancer* 50: 230-237: 1992.
11. Okamoto N, Suzuki T, Hasegawa H, et al: Evaluation of a clinic-based screening program for lung cancer with a case-control design in Kanagawa, Japan. *Lung Cancer* 25: 77-85: 1999.
12. Nishii K, Ueoka H, Kiura K et al: A case-control study of lung cancer screening in Okayama Prefecture, Japan. *Lung Cancer* 34: 325-332, 2001.
13. Tsukada H, Kurita Y, Yokoyama A et al: An evaluation of screening for lung cancer in Niigata Prefecture, Japan: A population-based case-control study. *Brit J Cancer* 85: 1326-1387, 2001.
14. Nakayama T, Baba T, Suzuki T et al: An evaluation of chest X-ray screening for lung cancer in Gunma Prefecture, Japan: a population-based case-control study. *Eur J Cancer* 38: 1380-1387, 2002.
15. Sagawa M, Tsubono Y, Saito Y et al: A case-control study for evaluating the efficacy of mass screening program for lung cancer in Miyagi Prefecture, Japan. *Cancer* 92: 588-594, 2001.
16. Sagawa M, Nakayama T, Tsukada H et al: The efficacy of lung cancer screening conducted in 1990s: 4 case-control studies in Japan. *Lung Cancer* 41:29-36, 2003.
17. 平成12年度厚生労働省老人保健事業推進費等補助金「がん検診の適正化に関する調査研究事

- 業」(主任研究者 久道茂): 新たながん検診手法の有効性評価報告書. 公衆衛生協会. 2001.
18. 平成 18 年度厚生労働省がん研究助成金「がん検診の適切な方法とその評価法の確立に関する研究」班(主任研究者 祖父江友孝): 有効性評価に基づく肺がん検診ガイドライン. 東京, 2006.
  19. 味木和喜子、松田 徹、佐藤幸雄、他. 地域がん登録における生存率計測の標準方式の検討. 癌の臨床 44 (9): 981-993: 1998.
  20. Mori K, Sasagawa M, Moriyama N. Detection of nodular lesions in the lung using helical computed tomography: comparison of fast couch speed technique with conventional computed tomography. Jpn J Clin Oncol. 1994; 24:252-257.
  21. Kaneko M, Eguchi K, Ohmatsu H, et al. Peripheral lung cancer: screening and detection with low-dose spiral CT versus radiography. Radiology 1996; 201: 798-802.
  22. Kaneko M, Kusumoto M, Kobayashi T, et al: Computed tomography screening for lung carcinoma in Japan. Cancer 89: 2485-2488, 2000.
  23. Sone S, Takashima S, Li F, et al. Mass screening for lung cancer with mobile spiral computed tomography scanner. Lancet 1998; 351: 1242-45.
  24. Henschke CI, McCauley DI, Yankelevits DF, et al. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening. Lancet 1999; 354: 99-105.
  25. Gohagan JK, Marcus PM, Fagerstrom RM, et al. Final results of the Lung Screening Study, a randomized feasibility study of spiral CT versus chest X-ray screening for lung cancer. Lung Cancer 47: 9-15, 2005.
  26. van Iersel CA, de Koning HJ, Draisma G. et al. Risk based selection from the general population in a screening trial: Selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON). Int J Cancer 120: 868-874, 2006.
  27. 日本肺癌学会編. 肺癌取り扱い規約(改訂第6版). 金原出版、東京、2003.
  28. 佐藤雅美、斎藤泰紀、鈴木隆一郎、他. 喀痰細胞診を用いた肺癌検診の精度. 日臨細胞誌 36: 568-575, 1997.
  29. 松田 実、宝来 威、菊井正紀、他. 肺癌検診における喀痰細胞診判定基準—D, E例の精検結果について. 日臨細胞誌 34: 1016-1024, 1995
  30. 赤萩栄一、小川 功、船越尚哉、他. 喀痰細胞診判定基準と指導区分の再検討. 肺癌 32: 53-59, 1992.
  31. 飯沼 武、館野之男、松本 徹、他. 肺癌検診用CT(LSCT)の基本構想とその事前評価 日本医放会誌. 52(2) 182-190, 1992.
  32. 金子昌弘、他. 日本における気管支ファイバースコープ検査の現状—特に合併症について—, 気管支学 5(2): 103-112, 1983.
  33. 北村 論. 気管支ファイバースコープ検査の合併症について—全国アンケート調査. 気管支学 7(4): 479-486, 1985.
  34. 星朗、他. 日本における気管支鏡検査の現況. 気管支学 17(6): 475-483, 1995.
  35. Sinner WN. Pulmonary neoplasms diagnosed with transthoracic needle biopsy. Cancer,

- 43:1533-1540, 1979.
36. Todd TR et al. Aspiration needle biopsy of thoracic lesions. *Ann Thorac Surg*, 32:154-161, 1981.
  37. 加藤治文、他. 肺の穿刺生検. *外科* 47:1382-1385, 1985.
  38. 河野通雄、他. 肺末梢病変に対するCTガイド下吸引針生検、*医学のあゆみ* 136(2):103-107, 1986.
  39. 斎藤達也、他. 末梢病変に対する超音波ガイド下吸引針生検法の有用性について. *日胸疾会誌* 26:970-974, 1988.
  40. 楠本昌彦、他. 胸部腫瘤病変のCTガイド下針生検. *臨放* 40:815-822, 1995.
  41. Inderbitzi RGC et al. Risk and hazards of video-thoracoscopic surgery: a collective review. *Eur J Cardio-Thorac Surg* 10:483-489, 1996.
  42. Kaiser LR et al. Complication of Thoracoscopy. *Ann Thorac Surg*, 56:796-798, 1993.
  43. Krasna MJ et al. Complication of Thoracoscopy. *Ann Thorac Surg* 61:1066-1069, 1996.
  44. Murakami R et al. Estimation of validity of mass screening program for gastric cancer in Osaka, Japan. *Cancer* 65:1255-1260, 1990.

## 19. 補遺 1 : 死亡率減少効果の検証に関わる統計学的考察

### 19.1 死亡率減少効果を検証するためのサンプルサイズ設定

#### 19.1.1 各種パラメータの設定

##### 1) 現行検診群の肺がん死亡率の見積もり

平成 18 年の人口 10 万対、性・年齢階級別肺がん（気管・気管支および肺の悪性新生物）死亡率は以下の通りである<sup>1)</sup>。

表 19-1. 平成 18 年の性・年齢階級別肺がん死亡率

性別	年齢階級				
	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74
男性	27.9	53.5	100.1	147.5	251.6
女性	10.5	17.6	27.5	40.9	61.6

これより登録時の年齢階級ごとの 10 年間の肺がん死亡率として、たとえば 50-54 歳では、50-54 歳の肺がん死亡率 $\div 2$ +55-59 歳の肺がん死亡率+60-64 歳の肺がん死亡率 $\div 2$  として平均肺がん死亡率を求めた。また、胸部低線量 CT 検診のコホート研究を遂行している鈴木・中山班の初年度の性別年齢階級別人年数<sup>2)</sup>より、性別の各年齢階級の割合を、男性 50-54 歳、55-59 歳は 25%、60-64 歳は 50%、女性 50-54 歳、55-59 歳は 30%、60-64 歳は 40%に設定した（表 19-2）。男女比はほぼ 3:7 となる。

表 19-2. 鈴木・中山班の初年度の性別年齢階級別人年数より設定した本研究での性別各年齢階級の割合

年齢階級	鈴木・中山班の初年度観察人年				ここでの設定	
	男性		女性		男性	女性
50-54	3039	27.6%	6384	29.6%	25%	30%
55-59	3077	27.9%	7031	32.6%	25%	30%
60-64	4912	44.5%	8144	37.8%	50%	40%
全体	11028	100.0%	21559	100.0%		

以上から性別年齢階級別の 10 年間の肺がん死亡率は表 19-3 となり、これらに各年齢階級ごとの人数割合をかけて、全体では男性が 120.6、女性 31.1 と見積もった。

表 19-3. 一般住民で 10 年間に期待される性別年齢階級別肺がん死亡率（人口 10 万対）と登録時年齢階級ごとの人数割合

登録時年齢	男性		女性	
50-54	58.75	25%	18.3	30%
55-59	100.3	25%	28.375	30%
60-64	161.675	50%	42.725	40%
全体	120.6		31.1	

男女比を 3:7 とすると男女全体での肺がん死亡率は  $120.6 \times 0.3 + 31.1 \times 0.7 = 57.95$  となる。この

値に鈴木・中山班で観察された集団検診参加者の死亡率が一般住民のほぼ半分であったことから、0.5をかけて28.975を現行検診群の10年間の平均肺癌死亡率とする。

また、男女比を5:5と設定した場合は男女全体での肺癌死亡率は75.7となるので、0.5倍した37.85を現行検診群の10年間の平均肺癌死亡率とする。

## 2) 喫煙者、非喫煙者別の現行検診群の肺癌死亡率の見積もり

平成18年度の性別年齢階級別の喫煙割合は、表19-4であった<sup>3)</sup>。これらから右欄にしめすように、男性50歳代の喫煙割合を45%、60歳代65%、女性50歳代10%、60歳代6%と設定した。

表19-4. 平成18年度の性別年齢別喫煙割合調査結果と本研究での設定値

性別	国民栄養調査		JT全国喫煙率調査		ここでの設定	
	50歳代	60歳代	50歳代	60歳以上	50歳代	60歳代
男性	46.2%	34.8%	45.4%	28.0%	45%	35%
女性	9.2%	6.4%	12.1%	5.5%	10%	6%

喫煙者の肺癌死亡率を非喫煙者の5倍と見積もった場合、性別年齢階級別喫煙の有無別肺癌死亡率は表19-5のとおりである。

表19-5. 一般住民で10年間に期待される性別年齢階級別喫煙の有無別肺癌死亡率（人口10万対）と登録時年齢階級ごとの人数割合

登録時年齢	男性			
	喫煙者		非喫煙者	
50-54	104.9	28.1%	21.0	22.9%
55-59	179.1	28.1%	35.8	22.9%
60-64	336.8	43.8%	67.4	54.2%
全体	227.3	100.0%	49.5	100.0%
登録時年齢	女性			
	喫煙者		非喫煙者	
50-54	65.4	35.7%	13.1	29.5%
55-59	101.3	35.7%	20.3	29.5%
60-64	172.3	28.6%	34.5	41.0%
全体	108.8	100.0%	24.0	100.0%

表19-5より男女比を3:7とした場合の喫煙者の肺癌死亡率は144.35であり、この値に0.5をかけた72.125を喫煙者のみの現行検診群の肺癌死亡率とする。同様に非喫煙者については男女比3:7場合31.65であり、この値に0.5をかけた15.825を非喫煙者のみの現行検診群の肺癌死亡率とする。

## 3) 胸部低線量CT検診の効果

現行検診にくらべ10年間の胸部低線量CT検診により肺癌死亡率がどの程度減少すると見込むかは重要である。鈴木・中山班のコホート研究<sup>2)</sup>により、胸部低線量CT検診受診による肺癌死亡の減少は、非喫煙者は66%であることが判明している。しかしながら、コホート研究ではセ

ルフセクションバイアス、ヘルシースクリーナーバイアスを排除できないため、実際に無作為化比較試験で想定すべき死亡減少効果はもっと少ないと考えられるため、死亡減少効果 60%と推定した。

### 19.1.2 使用するパラメータのまとめ

表 19-6 にここでの計算に使用するパラメータを整理する。「感度解析」では表中の値にパラメータを変更したシナリオで必要参加者数を計算する。(シナリオ⑤は、②③④を同時に考慮したもの。)

表 19-6. 必要参加者数計算のための各パラメータの見積もり (丸数字はシナリオ番号)

パラメータ	① 本シナリオ	感度解析	
低線量 CT 検診の効果	0.4		
追跡不能の割合 (両群とも)	0%	② 10%	⑤ 10%
低線量 CT 検診から現 行検診への移行	0%	③ 10%	10%
現行検診から低線量 CT 検診への移行	0%	④ 20%	20%
男女比	3:7	⑥ 5:5	
喫煙歴	一般住民と同じ	⑦喫煙者のみ	⑧非喫煙者のみ

表 19-6 にしめしたシナリオについて、佐藤作成の SAS マクロ<sup>4)</sup>により必要参加者数の計算を行い、結果を表 19-7 に示した。アルファレベル (有意水準) は両側 5%とした。

表 19-7. 「10年間の胸部低線量 CT 検診研究」での 1 群あたり必要参加者数

肺がん死亡率の比 0.4、アルファレベル両側 5%

検出力	① 本シナリオ				
90%	10451				
80%	7956				
70%	6368				
60%	5150				
50%	4129				
	②追跡不能 10%	③CT→現行 10%	④現行→CT 20%	⑤左記すべて	
90%	11018	12009	12583	15343	
80%	8388	9116	9555	11621	
70%	6713	7277	7630	9258	
60%	5430	5870	6157	7451	
50%	4354	4691	4922	5940	
	⑥男女比 5:5	⑦喫煙者のみ	⑧非喫煙者のみ		
90%	8004	4204	19124		
80%	6093	3200	14559		
70%	4876	2561	11652		
60%	3944	2071	9425		
50%	3162	1661	7557		



### 19.1.3 必要参加者数について

表19-7に必要な参加者数についてのシナリオの結果をまとめた。基本シナリオで検出力を80%以上確保すると1群あたり8000名の参加が必要となる。追跡不能を10%、胸部低線量CT検診から現行検診への移行(100%-コンプライアンス)を10%、現行検診から胸部低線量CT検診への移行(コンタミネーション)を20%とそれぞれ見積もった場合、検出力80%を確保するには必要参加者数が増加する。今回の改訂案は非喫煙者のみの研究となるため、基本シナリオでも1群あたり14559名の参加が必要となる。住民と各地域検診センターとの強い関係性から追跡不能は5%程度見込めば良いと思われる、また、胸部低線量CT検査の回数が少ないためコンプライアンスは95%以上見込めるとと思われる。だが、コンタミネーションはそれなりに見込まなければならないと思われるので、総合して約20%の必要参加者数の増加を見込み、片群17471例、両群で約35000名の必要参加者数と算出した。

#### 文献

1. 平成18年人口動態調査 5.25表 悪性新生物の主な部位別にみた性・年齢・年次別死亡率.  
[http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2006/toukeihyou/0006067/t0134572/MC25000\\_0\\_001.html](http://www.dbtk.mhlw.go.jp/toukei/data/010/2006/toukeihyou/0006067/t0134572/MC25000_0_001.html)
2. 平成19年度厚生労働科学研究費補助金第3次対がん総合戦略研究事業「革新的な診断技術を用いたこれからの肺がん検診手法の確立に関する研究」(中山班)研究報告書.
3. 財団法人 健康・体力づくり事業財団ホームページ.  
<http://www.health-net.or.jp/tobacco/menu02.html>
4. Sato T. Sample sizes for survival analysis based on the conditional score test for person-time observations. Japanese Journal of Biometrics 2002; 23: 27-35.

## 20. 補遺 2 : 費用負担および必要経費

### 20.1 検診費用単価の算定

検診には、純然たる検査（検査に関する精度管理を含む）のほかに、検診システムの精度管理に関わる業務（データの保管、照会、参加者のフォロー・予後調査、インフォームドコンセント、情報管理など）が含まれる。したがって「検診費用」として算定される費用には、それらも含まれる。検診システムの精度管理に関わる業務の費用の妥当な算定は困難だが、相当の経費がかかることは間違いない。今回の研究では、最低限の費用として、おおみね各検査の保険診療分にそれを含むとして算定した。

胸部 CT 検査および診断（フォロー含む） 16000 円 ⇒ 14400 円

注：保険診療費用 CT 検査 8500 円、コンピュータ診断 4500 円、加算 1800 円+1200 円

胸部 X 線検査および診断（フォロー含む） 2100 円 ⇒ 直接 2100 円、間接 1600 円

無検査（フォロー） 1000 円

注：保険診療費用 単純撮影 650 円、写真診断 850 円、電子画像管理加算 600 円

### 20.2 死亡率減少効果に関する研究費用

#### 20.2.1 検診費用

研究期間中にこの研究で費用を拠出する検診としては、研究群の胸部低線量 CT 検査 2 回、対照群の胸部 X 線検査 1 回と設定した。現行検診の受診に関してはこの研究からは費用を拠出しない。対照群の 1 回の X 線検査を現行検診で代替させる場合には対照群の X 線検査費用はフォローのみの 1 例 1,000 円に減額される。並行して行われる予定の内臓脂肪コホート研究の参加人数は 3,000 例とした。初年度の結果から対照群に割りつけられたうちの約 20%は内臓脂肪 CT を希望しないことから、コホート研究が終了した後の内臓脂肪 CT のみの参加者を 11,000 例と設定した。対照群に内臓脂肪 CT を提供しない地域ではこれらの費用は不要となる。それらの設定の上で、研究費用を算出すると以下ようになる。

研究群の胸部 CT（10 年に 2 回）	14,400 円×17,500 人×2 回=504,000,000 円
対照群の胸部 X 線（初回のみ）	2,100 円×17,500 人×1 回=36,750,000 円
内臓脂肪 CT+採血・血圧・計測	7,500 円×3,000 人×1 回=22,500,000 円
内臓脂肪 CT のみ	4,000 円×11,000 人×1 回=44,000,000 円

検診費用総額 6 億 725 万円/15 年間

#### 20.2.2 事務局費用

外注データセンターの委託費用は膨大であるため、年間 1 億円以下の研究費で委託することは現実的ではない。そのため、事務局機能は、中央の事務局および各地域検診機関で分担して行わざるを得ない。事務局費用として、研究のマネージング（各地域間・業種間の連絡、会議の設定、進行状況・遅延などの把握と対応策の検討など）の一部の作業の業務委託、研究員への謝金、会議や講習のための出張旅費、紙やデータ媒体などの事務経費が必要である。

業務委託費：50万円/年  
謝金：50万円/年  
出張旅費：100万円/年  
事務経費：100万円/年  
計：300万円/年

総研究期間15年として算出する。 事務局費用 4500万円/15年間

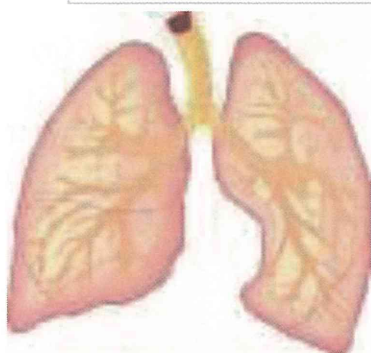
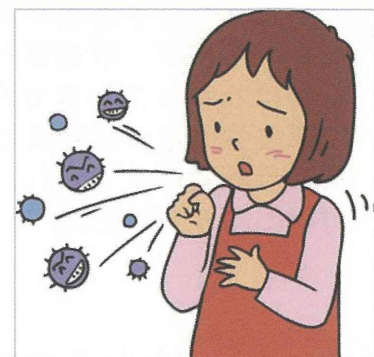
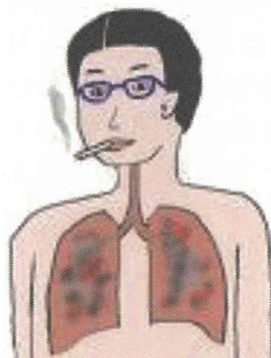
20.2.3 研究総額 6億5225万円/15年間（年間約4350万円）

今なら無料で精密な検診が受けられます

## 肺がん検診の研究に 参加しませんか

ヘビースモーカーではない方、女性の方へ

「私は肺がんにはならない」と思っていますか？ 実は肺がん死亡数は、全がん中で男性で1位、女性でも2位で、女性やタバコを吸わない人にとっても危険です。症状のないうちに見つけましょう。



このたび、より精密な肺がん検診を目指して、大規模な研究がスタートしました。この研究では全国で数地区が選ばれ、その一つがあなたの市町村になりました。健康チェックをかねて、ぜひ医療の進歩に貢献してみませんか？詳しくは、この説明書をお読みください。参加を御希望の方は、返信用封筒に必要事項を記入してご返送ください。研究に関するご不明な点は、同封の「説明会について」の資料に記載された問合せ先、または左記主任研究者の事務局までお問い合わせ下さい。

厚生労働省科学研究費  
第3次対がん総合戦略  
研究事業 佐川班

主任研究者  
金沢医科大学教授  
佐川元保

話&FAX 076-286-1207  
Email: sagawam@kanazawa-  
med.ac.jp

説明会および検診の日時と場所は、同封の「説明会について」の資料に記載されています。